Untersuchungen über Lebertran und Lebertranpräparate.

Ein Beitrag zur biologischen Auswertung des Lebertranes.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Bayerischen
Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt von

Meinhard Beermann

aus Strelna

Tag der mündlichen Prüfung: 30. April 1930.

1930
Buchdruckerei Karl Döres, Erlangen, Jägerstraße 3
Telefon 2521

31:32

Dekan: Herr Prof. Dr. med. et phil. Hermann Wintz

Referent: Herr Prof. Dr. phil. et med. Konrad Schübel

Einführung.

Ueber die Ergebnisse der im Erlanger Pharmakologischen Institut durchgeführten Untersuchungen an Vitaminpräparaten wurde schon teilweise durch Gehlen[1]) und Manger[2]) berichtet.

In der vorliegenden Arbeit wird die Methodik besprochen, die wir zur Untersuchung von Lebertran und einzelnen aus Lebertran hergestellten Präparaten anwandten, und zwar die Auswertung ihrer wachstumsfördernden und antixerophthalmischen Wirksamkeit, — und im Anschluß daran die praktischen Ergebnisse, die bei diesen Untersuchungen erhalten wurden.

Noch lange bevor etwas von den lebenswichtigen „accessorischen Nährstoffen" — Vitaminen (Funk) — bekannt war, hatte der Lebertran in der menschlichen Therapie weite Verbreitung gefunden, dank dem günstigen Einfluß, den er bei Rachitis und anderen Wachstums- und Stoffwechselstörungen, insbes. bei Kindern, zeigte. Jedoch erst die Entdeckung der Vitamine führte zu einem klareren Verständnis der Heilerfolge, die mit Lebertran erzielt wurden.

Man kann die Wirkung des Lebertranes trennen in eine antirachitische, eine antixerophthalmische und eine wachstumsfördernde, je nachdem ob er rachitis- bzw. xerophthalmieheilend wirkt oder das Wachstum günstig beeinflußt. Im Tierversuch ist eine deutliche Differenzierung dieser verschiedenen Wirkungen möglich. Es hat sich auch gezeigt, daß durch eine entsprechende Vorbehandlung des Lebertranes (Erhitzung, Härtung, Extraktion etc.) Produkte erhalten werden können, welche die eine oder die andere der erwähnten Wirkungen nur noch in geringem Grade besitzen oder auch ganz verloren haben, während noch eine Teilwirkung erhalten geblieben ist oder gar in verstärktem Maße hervortritt — dies zwingt zu der Annahme, daß es sich dabei um chemisch verschiedene, spezifisch wirkende Stoffe handelt. Die antixerophthalmische und wachstumsfördernde Wirkung zu trennen,

---

1) Deutsche Med. Wochenschr. Jrg. 1927, Heft 8, 27, 37: „Zur biologischen Auswertung v. Vitaminpräparaten".

2) Deutsche Med. Wschr. Jrg. 1930, Nr. 37: „Biologische Auswertung einiger Lebertranpräparate".

ist bisher nur ungenügend gelungen und sie werden daher beide auf den gleichen Stoff (Vitamin A) zurückgeführt. Manche Ergebnisse lassen jedoch die Möglichkeit zu, daß es sich auch hierbei um (zwei) chemisch verschiedene, allerdings meist eng miteinander verknüpfte, Faktoren handele. —

Der antirachitische Faktor des Lebertranes wird als „Vitamin D" bezeichnet. Windaus gelang es, diesen Stoff in reiner Form darzustellen, durch ultraviolette Bestrahlung von Ergosterin, dem „D-Provitamin"; letzteres ist in der Hefe vorhanden.

Die chemische Konstitution des Vitamins A ist noch unbekannt, offenbar handelt es sich um eine stickstoffreie Substanz. Beide Vitamine, A und D, sind lipoid- aber nicht wasserlöslich.

Von den übrigen Vitaminen ist für die vorliegende Arbeit das Vitamin B von Wichtigkeit. Im Lebertran zwar nicht enthalten, ist es in der Pflanzen- und Tierwelt weit verbreitet. Es ist wasserlöslich und stickstoffhaltig. Sein Mangel führt beim Menschen und einer Reihe von Tieren zu einer Erkrankung mit polyneuritischen Symptomen, zu Beriberi. Man kann das Vitamin B mit dem gleichen Recht als „wachstumsfördernden Faktor" bezeichnen wie das Vitamin A, welches im Lebertran enthalten ist: kontinuierliches Wachstum ist (bei Mensch und Ratte und and. Tieren) nur bei Vorhandensein dieser beiden Vitamine in der Nahrung möglich. Setzt man einer Nahrung, in der die Vitamine künstlich zerstört wurden, nur das eine beider Vitamine zu, so zeigt das damit ernährte junge Tier bald eine Wachstumshemmung, die mit Gewichtsstillstand und ev. Gewichtssturz Hand- in- Hand geht. Bestand beim Tier, infolge vitaminfreier Fütterung, bereits Wachstumsstillstand, so wird in solchem Falle kein Wachstum (A-Vitamin), bzw. nur ein kurzes, vorübergehendes Wachstum (B-Vitamin) ausgelöst. Darauf gründet sich die Methode des Nachweises, daß der wachstumsfördernde Faktor „A" im Lebertran enthalten ist: man gibt Tieren (Ratten) ein künstliches Nahrungsgemisch, das vitaminfrei ist, und setzt nun B-Vitamin zu (frische Hefe ist besonders reich an diesem Faktor) und den zu untersuchenden Lebertran bzw. das zu untersuchende Präparat. Tritt anhaltendes Wachstum (welches sich vor allem in Gewichtszunahme des Tieres äußert) ein und wird durch entsprechende Kontrollversuche nachgewiesen, daß das Wachstum nur durch das zugesetzte Präparat ausgelöst wurde und unterblieb, wenn das Präparat nicht verabreicht wurde d. i. das Tier nur Grundfutter+Hefe erhielt, so spricht dieses für einen Gehalt des Präparates am wachstumsfördernden Faktor A. Bei einer jeden solchen Untersuchung eines Präparates sind folgende Parallelversuche (als Kontrollen) angebracht:

1. Verabreichung von Grundfutter allein, ohne jeden Zusatz (kein Wachstum);
2. Grundfutter+B-Vitamin (Hefe) — (vorübergehendes Wachstum, hört bald auf);
3. Grundfutter+B-Vitamin+das zu untersuchende Präparat—(?);
4. Grundfutter+B-Vitamin+A-Vitamin (ein sicher wirksamer, bereits untersuchter Lebertran) — (anhaltendes Wachstum);
5. Grundfutter+das zu untersuchende Präparat allein, ohne Zusatz von B-Vitamin — (anhaltendes Wachstum tritt nur ein, wenn das Präparat neben A-Vitamin auch B-Vitamin enthält, beides natürlich in einer genügenden Menge).

Eine solche Kombination von Versuchen ist wichtig, um ein einwandfreies Urteil zu gewinnen, ob das Präparat tatsächlich wirksam bzw. unwirksam ist oder ob der positive bzw. negative Ausfall des Versuches nur bedingt ist durch Nebenstörungen (Vitamingehalt des Grundfutters, Untauglichkeit der synthetischen Diät etc.) —.

Je nach der Stärke der Gewichtszunahme, die ein (wirksames) Präparat auslöste, hat man versucht, die Güte des Präparates zu beurteilen, d. h. seinen Gehalt an wachstumsförderndem Vitamin, zu dem des Lebertranes in Beziehung zu setzen. Diese Methode ist jedoch nicht einwandfrei. Verschiedene Tiere reagieren häufig auf ein und dasselbe Präparat (verabreicht in gleicher Dosis unter gleichen Versuchsbedingungen) mit einem ganz verschieden starken Gewichtsanstieg. Wir haben einen anderen Weg eingeschlagen, um die Güte eines Präparates zu bemessen und besprechen diese Methode weiter unten.

Die antixerophthalmische Wirksamkeit des Lebertranes (oder eines anderen Präparates) wird in der Weise geprüft, daß zunächst durch künstlichen Mangel am antixerophthalmischen Faktor (Vitamin A) in der Versuchsdiät, bei den Ratten eine „Avitaminose" (=Gesamtbild der Insuffizienzerscheinungen, durch Vitaminmangel bedingt) erzeugt wird, bei der die Ernährungsstörung sich vor allem an den Augen bemerkbar macht. Die Augenbindehäute werden trocken (daher die Bezeichnung „Xerophthalmie" — ξερός =trocken), es zeigen sich, als weißliche Flecken anmutende, schaumige Auflagerungen von Epithelschüppchen (Bitôt'sche Flecken), die Hornhaut trübt sich infolge der einsetzenden Nekrose und Eindringens von Leukozyten, es tritt Erweichung und Zerfall der Hornhäute ein (Keratomalazie). Die sich hinzugesellende Sekundärinfektion führt zu einem schnellen Fortschreiten der Erkrankung: Conjunctivitis, Keratitis, Hornhautperforationen, Irisprolaps, Los-

lösung und ev. Ausfall der Linse, schließlich Panophthalmie folgen einander und das Auge geht zugrunde, wenn nicht früh genug das A-Vitamin dem Tier wieder zugeführt wird und dadurch diese ganz spezifische Ernährungsstörung behoben wird. Geschieht dies, bevor die Erkrankung zu weit vorgeschritten ist, so zeigen die Augen meist eine sehr gute Heilungstendenz und es gelingt häufig, durch Verabreichung von Lebertran oder eines wirksamen Präparates, in ganz auffälliger Weise den Krankheitsprozeß zum Stillstand zu bringen und Besserung zu bewirken, auch wenn völlige Heilung — ad statum integrum — infolge vorgeschrittener Nekrose nicht mehr möglich ist. Wir haben jedoch Fälle beobachtet, wo die Hornhaut schon weitgehend nekrotisch zerfallen war und unter Verabreichung kleiner Dosen von A-Vitamin sich fast völlig regenerierte, nur geringe zurückbleibende Narben wiesen auf die Erkrankung zurück.

Zum Nachweis der antixerophthalmischen Wirksamkeit eines Präparates genügt es, die ersten eindeutigen Symptome von Xerophthalmie — Trockenheit der Bindehäute, Conjunctivitis, Trübung der Hornhaut — abzuwarten und sodann mit der Verabreichung des Präparates zu beginnen. Treten Besserung und Heilung, die in diesem Stadium der Erkrankung unbedingt zu erwarten sind, wenn das Präparat wirksam und die Dosis nicht zu gering ist, nicht ein, sondern schreitet die Erkrankung weiter fort, so ist es zweckmäßig, mit der Verabreichung des Präparates abzubrechen und nun, zur Gegenkontrolle, Lebertran (der sich als sicher wirksam erwiesen haben muß) in der gleichen oder einer niedrigeren Dosis zu geben.

Versuchsverlauf.

Das Tiermaterial, welches sich zum Nachweis der im Lebertran enthaltenen Vitamine am besten eignet, stellen Ratten dar.

Junge Albinoratten, möglichst von 35—50 g Körpergewicht, erhalten vitaminfreies Grundfutter[1]), mit Zusatz von Hefeextrakt (0,6—1,25 g auf 100 g Futter) bzw. Bäckerhefe (0,4 g p. die). Die

1) Als Grundfutter dienten vor allem die beiden folgenden Futtergemische, die sich als gleichwertig erwiesen. Kleine Variationen davon zeigten sich belanglos.

„Fleischfutter“:		„Caseinfutter“:	
Polierter Reis	57 g,	Polierter Reis	60 g,
Ausgekochtes Rindfleisch. .	23 g,	Casein	19 g,
Pflanzenfett	15 g,	Pflanzenfett	16 g.
Salzgemisch nach Röhmann.	5 g,	Salzgemisch nach Röhmann.	5 g,
	100 g.		100 g,

Tiere reagieren auf diese Diät sehr verschieden: bei manchen tritt sogleich Wachstumsstillstand ein, bei anderen wieder — wohl bei der Ueberzahl — besteht zuerst noch eine mehr oder minder starke Gewichtszunahme, die aber nach einer Weile (wenige Wochen bis zu 40 Tagen) aufhört. Dann stellt sich ebenfalls Gewichtsstillstand ein, der häufig in Gewichtsabfall übergeht. Wird mit dieser Diät (ohne Beigabe von A-Vitamin) fortgefahren, so tritt meist nach 100—140 Tagen der Tod ein. Sobald anhaltender Gewichtsstillstand (bzw. beginnender Gewichtsabfall) eingetreten ist, ist das Tier reif für den Wachstumsversuch — es kann mit der Verabreichung des zu untersuchenden Präparates (Lebertran etc.), welches auf den wachstumsfördernden Faktor (Vitamin A) geprüft werden soll, begonnen werden. Ist das Präparat wirksam, so setzt deutliche und zwar anhaltende Gewichtszunahme ein, natürlich begrenzt durch die normalen Höchstgewichte der Ratten (200—250g). Die Gewichtszunahme hört erst auf, wenn das (wirksame) Präparat fortgelassen wird, sie kann jedoch noch eine Weile fortdauern. Der wachstumsfördernde Faktor (Vit. A) wird nämlich im Körper des Tieres angespeichert, soweit dem tierischen Organismus mehr davon zugeführt wird, als sein Tagesbedarf beträgt; dieser Vorrat von Vitamin A im Körper des Tieres ermöglicht dann (bei Vorhandensein von B-Vitamin in der Nahrung) ein weiteres Wachstum auch ohne daß neue Mengen von Vitamin A zugeführt werden. Doch ist dieses Wachstum zeitlich eng begrenzt — es hört auf, sobald der Vorrat an A-Vitamin aufgebraucht ist.

Wird (wirksamer[1])) Lebertran dem Tier verabreicht und zugleich eine genügende Menge von B-Vitamin (Hefe, Hefeextrakt) zugeführt, so tritt, wenn keine Störungen wie interkurrente Erkrankungen etc. den Versuchsverlauf beeinträchtigen, bei genügender Nahrungszufuhr Gewichtszunahme mit großer Regelmäßigkeit ein. Bleibt bei Verabreichung eines auf wachstumsfördernde Wirksamkeit zu untersuchenden Präparates die Wirkung aus, so muß an folgende Möglichkeiten gedacht werden:

1. Die verabfolgte Tagesdosis war zu klein; es muß daher versucht werden, durch eine höhere Dosis Wachstum auszulösen;
2. Die Hefegabe war zu gering. 0,4g Bäckerhefe (pro Tag und Tier) bzw. 0,6 g Hefeextrakt (Zyma) auf 100 g Futter dürften

1) Wir lassen die Möglichkeit offen, daß der Lebertran, wie er im Handel vertrieben wird, auch unwirksam sein kann. Bekanntlich schwankt der Vitamingehalt des Lebertranes in weiten Grenzen, je nach Art der Herstellung und Reinigung, je nach der Jahreszeit, in der er gewonnen wird; weitere Einflüsse, die seinen Vitamingehalt verändern können, sind die Einwirkung von Licht und Luft etc.

in der Regel als hinreichend betrachtet werden. Doch ist die Wirksamkeit der Hefe und der verschiedenen Hefepräparate eine sehr verschiedene. Es ist in jedem Falle notwendig, bei Benützung einer bestimmten Hefeart die optimale Dosis, die hemmungsloses Wachstum (bei gleichzeitiger Verabreichung von genügend A-Vitamin) ermöglicht, festzustellen.

3. Die verabreichte Gabe des Präparates war zu groß und bewirkte (dank seines Gehaltes an Fett etc.) Verdauungsstörungen. Lebertrangaben von 0,5 g aufwärts bewirken bei Ratten häufig Verdauungsstörungen: die Tiere hören auf zu fressen, das Gewicht steht still oder fällt ab. Wird aber das (in zu hoher Dosis verabreichte) Präparat aus dem Futter weggelassen, Hefe aber weiter gegeben, so tritt, soweit das Präparat wachstumsfördernde Wirkung besitzt, wieder eine mehr oder minder starke Gewichtszunahme ein. Eine bloße Kompensation des während der Verabreichung erfolgten Gewichtssturzes ist aber natürlich nicht beweisend für die wachstumsfördernde Wirksamkeit des Präparates. Nur ein längerdauernder Anstieg, wobei der Stand des Gewichtes vor dem Gewichtssturz wesentlich übertroffen wird, spricht für das Vorhandensein von A-Vitamin im Präparat. Das Ergebnis muß dann durch weitere Vesuche, unter Anwendung von kleineren Dosen, bei denen Verdauungsstörungen nicht zu befürchten sind, erhärtet werden.

4. Die Nahrungszufuhr war ungenügend. Wird ein Präparat auf wachstumsfördernde Wirkung geprüft, so muß sorglich darauf geachtet werden, daß der Futterbedarf des Tieres vollkommen gedeckt ist.

5. Das Präparat wird vom tierischen Organismus mangelhaft oder gar nicht resorbiert[1]).

6. Das Tier ist bereits durch den andauernden Vitaminmangel derart mitgenommen, daß die Schädigung irreparabel ist: auch wenn das Präparat wirksam ist, wird Gewichtszunahme — und Behebung der Avitaminose, nicht mehr bewirkt, das Tier geht zugrunde. Auch an die Möglichkeit einer interkurrenten Erkrankung muß gedacht werden.

7. Schließlich kommt die letzte Möglichkeit in Betracht: das Präparat ist wirkungslos, weil es kein Vitamin A (wenigstens in biologisch wirksamer Menge) enthält.

Der Beweis, daß ein Präparat (dank Gehaltes an A-Vitamin) wachstumsfördernde Wirksamkeit besitzt, kann als erbracht gelten, wenn:

---

1) Dies traf für manche Hydrierte Trane zu (s. diese).

1. in der Überzahl der Versuche (Grundfutter + B-Vitamin + Präparat) anhaltende Gewichtszunahme ausgelöst wird[1]);

2. die Zunahme sogleich oder eine Weile nach Weglassen des Präparates wieder aufhört und (anhaltender) Gewichtsstillstand bezw. -Abfall eintritt. Häufig dauert allerdings die durchs Präparat ausgelöste Gewichtszunahme auch nach Abbruch der Verabreichung des Präparates noch längere Zeit fort, was auf die Anspeicherung des A-Vitamins im Körper des Tieres zurückzuführen ist. Sobald dieser Vorrat an Vitamin aufgebraucht ist, hört auch das Wachstum auf.

3. wenn Störungen des Versuches auszuschließen sind (z. B. Eindringen von Fliegen und anderen Insekten in die Käfige, die von den Ratten gefressen werden und durch ihren Vitamingehalt Wachstum ermöglichen[2]).

4. wenn die Kontrollen mit dem Versuchsergebnis im Einklang stehen.

Von größter Wichtigkeit sind Kontrollen. Davon wurde bereits auf Seite 5 gesprochen. Um sich ein Urteil bilden zu können über die Vollwertigkeit der experimentellen Diät, ist es notwendig, einigen Tieren normale Kost zu geben (frisches Fleisch, Brot, Milch). Es müssen dabei die Tiere unter den gleichen Bedingungen gehalten werden, wie die übrigen Versuchstiere, schon um festzustellen, ob die künstlichen Lebensbedingungen nicht an sich schon ein gutes Gedeihen der Tiere ausschließen. Vergleicht man den Gewichtsverlauf eines normal ernährten Tieres mit dem Gewichtsverlauf eines Tieres, welches das synthetische Grundfutter mit genügendem Zusatz von A- und B-Vitamin (Lebertran und Hefe), erhielt, so kann man sich ein Urteil bilden, wie weit das synthetische Futter dem normalen nahekommt. Wir lassen am Schluß der Arbeit zwei Kurven folgen, die diesen Vergleich ermöglichen. Die mittlere tägliche Zunahme des normal ernährten Tieres betrug 1,7 g[3]); die mittlere Zunahme des synthetisch ernährten Tieres

---

1) Manche Präparate wirken durch in ihnen enthaltenen Extraktivstoffe etc. appetitanregend; die Tiere fressen besser und zeigen manchmal eine erstaunliche Gewichtszunahme. Enthält das Präparat kein A-Vitamin, so hört die Zunahme aber bald auf. Es muß daher die Versuchsdauer nicht zu kurz bemessen sein, damit Fehlschlüsse vermieden werden.

2) Um das Eindringen von Fliegen und and. Insekten in die Käfige zu verhüten, wurden bei unseren Versuchen die perforierten Metalldeckel der Käfige (als Käfige dienten Glasgefäße) mit Gaze überzogen.

3) Das Tier erhielt die denkbar beste Kost: stets frisches Fleisch, wafer, Brot, frische Milch, weil wir die maximal mögliche (dauernde!) Gewichtszunahme bei unseren Versuchsratten feststellen wollten.

hingegen 1,3 g, also ca. 24% weniger[1]). Immerhin kommt das synthetische Futter dem normalen ziemlich nahe. Tiere welche dauernd das synthetische Grundfutter + A und B-Vitamin erhielten, gediehen ganz vorzüglich.

Das Gewichtsverhalten der Tiere steht bei diesen Versuchen im Mittelpunkt der Beobachtung. Doch muß auch der Allgemeinzustand der Tiere beachtet werden. Bei längerem Vitaminmangel werden die Tiere elend, unlustig, kauern die meiste Zeit in einer Ecke ihres Käfiges und verkriechen sich in die Holzwolle, gleichsam als ob sie frieren; andere wieder werden sehr unruhig, vielfach scheu, bissig, geben schon bei leiser Berührung schmerzvolle Töne von sich. Allgemeine Kachexie, struppiges verklebtes Fell, feuchte klebrige Haut — bes. am Rüssel und Schwanz — Lichtscheu, Verweigern der Nahrungsaufnahme vervollständigen das Leidensbild. Manche Tiere verstreuen sehr stark ihr Futter und scharren darin umher, gleichsam als ob sie nach etwas suchten, was sie befriedigen würde. Sie werden sehr unsauber, lassen Stuhl und Urin unter sich, die Faeces nehmen weiche oder flüssige Konsistenz an. Bei hochgradigem Verfall zeigt sich bei männlichen Tieren Priapismus. Häufig stellt sich auch Tremor ein, gewöhnlich kurz vor der Agone.

Rattenberiberi trat häufig auf: die Tiere zeigten neben den beschriebenen Symptomen Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, Manegebewegungen, Tremor, Krämpfe (tonisch-klonische und auch rein klonische). Tremor haben wir häufig beobachtet auch bei Tieren, welche dauernd B-Vitamin erhielten, wobei der Tremor wieder schwand, sobald die Tiere A-Vitamin (Lebertran) bekamen und ihr Allgemeinzustand sich besserte. Auch Spasmen traten manchmal bei A-Vitaminmangel auf und schwanden wieder bei Verabreichung von Lebertran. Es wäre interessant, die Zusammenhänge zwischen diesen Erscheinungen und dem Mangel an A-Vitamin genauer zu klären.

A-Vitaminmangel führt weiter zu Xerophthalmie, die bereits auf Seite 5—6 besprochen wurde. Allerdings erkrankt nur ein gewisser Prozentsatz der Tiere daran. Caseinfutter mit Hefeextrakt erwies sich als besonders geeignet, bei den Tieren Xerophthalmie hervorzurufen. Wurden junge Tiere (von 35—50 g Körpergewicht) auf diese Diät gesetzt, so erkrankte (wenigstens in manchen Versuchsreihen) die Ueberzahl der Tiere an Xerophthalmie (bis zu 90%!). Wir haben die Erfahrung gemacht, daß die Erkrankung

1) Eine ganze Serie von Tieren, welche mit normalem Futter ernährt wurde, ergab den Durchschnittswert von 1,4 g Zunahme pro Tag, was für die Beurteilung der synthetischen Diät natürlich einen günstigeren Vergleichswert bietet.

häufiger und schneller eintritt, wenn die Tiere von vornherein reichlich B-Vitamin (Hefeextrakt) erhalten, als wenn sie zuerst ganz vitaminfrei gefüttert werden[1]). Das geht aus der beiliegenden Tabelle I hervor, welche auch zeigt, daß ein Zusammenhang zwischen dem Gewichtsverhalten der Tiere und dem Zeitpunkt des Eintritts der Xerophthalmie nicht festzustellen ist. Wurden die Tiere ganz vitaminfrei ernährt, so haben wir in keinem einzigen Fall Xerophthalmie auftreten gesehen — die Tiere gingen dann schließlich an einer Mischavitaminose zugrunde, wobei polyneuritische Symptome im Vordergrund standen. Die Tatsache, daß die Tiere schneller an Xerophthalmie erkrankten, wenn sie von vornherein reichlich B-Vitamin erhielten; sowie das stete Ausbleiben der Erkrankung, wenn die Tiere vitaminfrei gefüttert wurden — läßt sich wie folgt erklären. Bei genügender Zufuhr von B-Vitamin wird das im Körper des Tieres noch vorhandene A-Vitamin infolge des einsetzenden Wachstums des Tieres schneller aufgebraucht, als bei völligem Vitaminmangel, und daher der Eintritt von Xerophthalmie eher herbeigeführt. Wird ein Tier hingegen ganz vitaminfrei ernährt, so tritt offenbar Beriberi, welche mit polyneuritischen Symptomen einhergeht, ein und beherrscht das Feld, noch ehe Xerophthalmie zum Ausbruch kommen kann.

Die Untersuchung eines Präparates auf antixeropthalmische Wirksamkeit wurde schon besprochen (S. 5, 6.) Wichtig ist, daß man bei Verabreichung eines auf antixerophthalmische Wirksamkeit zu prüfenden Präparates, auch dem Gewichtsverhalten des Tieres Beachtung schenkt: tritt neben dem Fortschreiten der Xerophthalmie Gewichtszunahme ein, so ist der negative Ausfall des Versuches anzuzweifeln und der Versuch womöglich mit größeren Gaben von Präparat fortzusetzen bezw. zu wiederholen. Wir haben Fälle beobachtet, wo nach einer kurzdauernden Verabreichung von Lebertran (der sich als antixerophthalmisch wirksam erwiesen hatte) die Xerophthalmie weiter fortschritt, während zu gleicher Zeit ein starker Gewichtsanstieg erfolgte.

Wird nun einem an Xerophthalmie erkrankten Tiere ein Präparat gegeben, und es setzt Besserung und Heilung der Xerophthalmie ein, so ist das Präparat al swirksam zu betrachten insbesondere dann, wenn zugleich ein deutlicher Gewichtsanstieg eintritt.

Im Allgemeinen besitzt der positive Ausfall auch eines einzelnen Xerophthalmie-Versuches höhere Beweiskraft als der eines Wachstumsversuches: das Wachstum kann von den verschieden-

---

1) Die Erkrankung erfolgte in etwa 3—6 Wochen (bei Verfütterung von Caseinfutter mit Hefeextrakt).

sten Faktoren gehemmt bezw. gefördert werden (vergl. S. 7—9) — bei der Xerophthalmie hingegen können wir, wenn sie voll ausgebildet ist, mit apodiktischer Sicherheit voraussagen, daß der Prozeß fortschreitet und das Auge unwiederbringlich verloren geht, wenn nicht A-Vitamin dem Tier zugeführt wird. Als der geeignetste Zeitpunkt für den Beginn der Verabreichung des Präparates erscheint uns bei der Xerophthalmie das Stadium der beginnenden Trübung der Hornhaut: einerseits steht dann die Diagnose „Xerophthalmie" (unter den gegebenen Umständen) fest, andererseits aber ist in diesem Stadium eine Heilung ad statum integrum möglich und dadurch ein sparsameres Arbeiten mit dem Tiermaterial: wird dem Tier wieder bloß Grundfutter + Hefeextrakt gegeben, dann bricht nach einer Weile die Krankheit erneut aus, meist allerdings in schwererer Form als das erste Mal.

Untersuchungen über Lebertran.

Unser gesamter Bedarf an Lebertran[1]) wurde aus der gleichen Portion bestritten, in Anbetracht der Tatsache, daß verschiedene Lebertransorten meist auch einen ganz verschiedenen Vitamingehalt besitzen. Auch den Hydrierten Tranen[2]) (s. diese) diente die gleiche Portion von Lebertran als Ausgangsprodukt. Nur dadurch erzielten wir eine Einheitlichkeit der Versuchsbedingungen, die sachgemäße Vergleiche der erhaltenen Resultate zuläßt.

Aus Tabelle II ist zu ersehen, daß Lebertran allein, ohne gleichzeitige Verabreichung von Hefe bezw. Hefeextrakt, Gewichtszunahme nicht auszulösen vermag (Ratte H 1). Aber auch bei einer gleichzeitigen Hefegabe von 0,2 g p. die tritt noch kein oder nur ein geringes Wachstum ein (F 1, II 5, II 3, I 5, J 5, E 1). In einem Falle (IV 5) ist die Gewichtszunahme auch bei dieser Hefedosis eine gute, wie die mittlere Zunahme pro Tag (1,1—1,3 g) zeigt. Hingegen erweisen sich 0,4 g Hefe pro Tag und Tier als hinreichend (J 5, H 4), um bei Verabreichung von Lebertran eine gute Zunahme auszulösen (über 1 g pro Tag), die mit der Zunahme bei Benützung von Hefeextrakt statt Hefe nahezu übereinstimmt (β, IV 1). Der Unterschied in der Gewichtszunahme bei 0,2 g Hefe p. die und 0,4 g geht deutlich hervor aus der beiliegenden Kurve J 5: solange 0,2 g Hefe verabreicht werden, ist die Zunahme gering, beim Uebergang auf 0,4 g Hefe wird die Zunahme doppelt so stark.

---

1) Bezogen von der Firma Gehe & Co, Dresden.
2) Hergestellt von der Firma Gehe & Co, Dresden.

Weiter ist aus der Tabelle zu ersehen, daß die Gewichtszunahme bei einem Gehalt des Futters an Hefeextrakt von 0,6% nicht schlechter ist als bei einem Gehalt von 1,25 % (β und H 4; H 3 — Nachwirkung! u. m etc.), d. h. 0,6 % Hefeextrakt im Futter sind als hinreichend zu betrachten, um im Verein mit Lebertran ungehemmtes Wachstum auszulösen.

Bei einer Reihe von Tieren (J 5, H 4, IV 5, m) dauert die Gewichtszunahme noch eine Weile nach Weglassen des Lebertranes fort — bei anderen wieder tritt die Zunahme erst nach Abbruch der Lebertrangabe in Erscheinung, sobald das Tier Hefe (Hefeextrakt), welche es während der Verabreichung von Lebertran entbehrte, erhält (H 1, H 3). Bei einer ganz kurzdauernden Verabreichung von Lebertran (eine oder einige wenige Gaben) tritt die Gewichtszunahme auch erst nachträglich ein (i, r). Wir bezeichnen diese Erscheinung als „Nachwirkung" des verabreichten Lebertranes und verstehen darunter die gesamte Gewichtszunahme des Tieres, nach Weglassen des Lebertranes, bis zu ihrem Aufhören d. h. bis zum Eintritt von anhaltendem Gewichtsstillstand bezw. Abfall, der natürlich auch vor der Lebertrangabe bestanden haben muß, so daß die erfolgende Zunahme nur durch die Lebertrangabe bedingt sein kann. Die Nachwirkung ist auf die Anspeicherung des Wachstumsvitamins A im tierischen Organismus während der Verabreichung des Lebertranes zurückzuführen.

Wird bei Verabreichung von Lebertran keine oder zu wenig Hefe gegeben, so findet keine bezw. nur eine geringe Gewichtszunahme statt; wird nun genügend Hefe (Hefeextr.) gegeben, so wird die vorher bestehende Wachstumshemmung durch eine desto stärkere Gewichtszunahme kompensiert (H 1, H 3, J 5) — hierbei kann die erfolgende Gewichtszunahme in ihrer Stärke selbst normales Wachstum (1,7 g pro die) weit übersteigen (2—3 g pro die). In gewissen Grenzen ist ein vollständiger Ausgleich der bestandenen Wachstumshemmung möglich, d. h. der Gesamteffekt ist der gleiche, als wenn dauernd genügend Hefe verabreicht worden wäre. Daß dies tatsächlich der Fall ist, geht aus unseren weiteren Ausführungen (s. S. 15 ff.) hervor.

Bestand schon während der Verabreichung ein gutes Wachstum, so kann die Nachwirkung gleich Null sein, d. h. mit Aufhören der Lebertrangabe hört auch die Gewichtszunahme auf (β). Dies zeigt, daß die Nachwirkung direkt abhängig ist von der Wirkung, welche die Lebertrangabe schon während der Verabreichung entfaltete: Wirkung und Nachwirkung stehen sich einander gegenüber wie die Komponenten einer mathematischen Funktion. Schon daraus ergibt sich, daß die Stärke

des Gewichtsausschlages, durch ein verabreichtes Präparat bedingt, kein einwandfreier Gradmesser ist für die Wirksamkeit des Präparates — wofür auch die in der Tabelle angeführten, stark varierenden Zahlenwerte, welche die durchschnittlichen Gewichtszunahmen pro Tag ausdrücken, ein sprechender Beweis sind. Denn in allen diesen Versuchen wurde ja der gleiche Lebertran gegeben! Auch von der Tagesdosis scheint die mittlere Tageszunahme nicht abzuhängen: i erhielt 0,172 g Lebertran p. die und r 0,034 g und die Zunahme ist in beiden Fällen 2,75 g pro Tag. Nur die Berücksichtigung des Zusammenhanges zwischen Gesamtdosis, Zunahme und Wirkung + Nachwirkung gibt den richtigen Anhalt für die Beurteilung eines Präparates. Darauf kommen wir noch ausführlich zu sprechen. Erwähnt sei nur noch die Tatsache, daß manchmal bei Verabreichung eines Präparates, von welchem man von vorneherein weiß, daß sein Gehalt an Vitaminen — gemäß der Herstellungsweise des Präparates z. B. Verdünnung des Lebertranes — geringer sein muß als der des Lebertranes, glänzende Zunahmen beim Tier erzielt werden (2,5 g pro Tag und mehr), obwohl die angewandten Dosen nicht höher sind als die des Lebertranes.

Kurve J 5 zeigt deutlich, daß auch durch Verdoppelung bis Vervierfachung der Lebertrangabe keine stärkere Zunahme erzielt wird. Die geringste noch voll wirksame Dosis des Lebertranes haben wir nicht praktisch festgestellt, doch nehmen wir sicher an, da ein solcher „Schwellenwert" besteht, unter welchem die Lebertrangaben den Ansprüchen des Tieres nicht mehr genügen und nur geringes oder gar kein Wachstum auslösen. Die kleinste Dosis, die wir verabreichten — 0,034 g p. die — erwies sich als hinreichend, um, im Verein mit B-Vitamin, ungestörtes Wachstum zu ermöglichen.

Große Dosen von Lebertran (0,5 g und darüber) werden von der Ratte schlecht vertragen, wie aus dem Versuch 16 (s. Tabelle) hervorgeht. Während der Verabreichung von 2,0 g p. Tag nahm das Gewicht des Tieres ab. Erst nach Aufhören der Lebertranverabreichung stellte sich ein gutes Wachstum ein. Wie weit bei zu großen Gaben von Lebertran, neben dem Fett das (im Ueberschuß dem Tier zugeführte) Vitamin A (bzw. D) selbst, im Körper des Tieres eine schädigende Wirkung entfaltet, entzieht sich unserer Beurteilung.

Der Gewichtsanstieg des Tieres steht in einem gewissen Zusammenhang mit dem Körpergewicht und Alter des Tieres: Tiere welche das Gewicht von 100 g überschritten haben, reagieren im Allgemeinen träger auf die Lebertrangabe (*v*) als jüngere Tiere; Ausnahmen kommen jedoch vor (m).

In Tabelle III sind alle diejenigen Versuche mit Lebertran zusammengestellt, in denen die Nachwirkung des verabreichten Lebertranes bis zu ihrem Aufhören verfolgt wurde, d. i. bis zum Eintritt von anhaltendem Gewichtsstillstand bezw. Gewichtsabfall. Die Versuche sind nach der Dauer der Verabreichung geordnet und, wie zu ersehen, schwankte diese von 1 Tage bis zu 85 Tagen. Die Tagesdosen, die in Rubrik 4 angeführt sind, bewegten sich zwischen 0,034 g und 0,2 g. Rubrik 5 enthält die Gesamtmengen von Lebertran, welche die Tiere im Verlauf der Versuche erhielten. In den weiteren Rubriken 6—12 ist die Zunahme während der Verabreichung, die Dauer der Nachwirkung, die Gewichtszunahme während der Nachwirkung (sowie die mittleren Zunahmen pro Tag), die gesamte Dauer des Versuches (= Dauer der Verabreichung von Lebertran + Nachwirkung)[1]) und die gesamte Gewichtszunahme (während der Verabreichung und Nachwirkung) zahlenmäßig angegeben. Rubrik 13 gibt die mittlere Zunahme in Gramm an, bezogen auf den einzelnen Tag der gesamten Wirkungsdauer.

Es ist einleuchtend, daß ein Präparat, welches beim Versuchstier Gewichtszunahme auslöst, umso wirksamer ist, je kleinere Gaben diese Gewichtszunahme bewirken, je stärker der Gewichtsanstieg erfolgt und je länger derselbe anhält. Gesetzt den Fall, eine junge Ratte erhält täglich eine gewisse Gabe Lebertran und insgesamt in einer gewissen Zeit D Milligramm, wodurch eine Gesamtzunahme um P Gramm bei der Ratte bewirkt wird; die gesamte Wirkungsdauer (=Dauer der Verabreichung + Dauer der Nachwirkung) sei T. Dann läßt sich die Wirksamkeit des verabreichten Präparates durch folgendes Verhältnis ausdrücken:

$$\frac{P \cdot T}{D}$$

oder wir schreiben:

$$W = \frac{P \cdot T}{D}$$

wo W Wirksamkeit bedeutet.

Mit Worten: Die Wirksamkeit eines Präparates ist der erzielten Gewichtszunahme und der Gesamtwirkdauer (Gehlen) **direkt,** der angewandten Gesamtdosis **um-**

1) Von Gehlen als Bezeichnung vorgeschlagen: Gesamtwirkdauer.

gekehrt proportional: wird durch ein Präparat B bei Anwendung der gleichen Gesamtdosis, in der gleichen Wirkungsdauer eine n-mal so starke Zunahme erzielt wie durch das Präparat A, so ist auch die Wirksamkeit von B n-mal so stark wie die von A. Hält die Wirkung einer bestimmten verabreichten Gesamtdosis des Präparates B n-mal so lange an wie die Wirkung der gleichen Dosis von A, wobei die Gewichtszunahme in beiden Fällen gleich ist, so muß auch die Wirksamkeit von B n-mal stärker sein als die von A. Und schließlich, ist von Präparat B nur eine n-mal kleinere Gesamtdosis erforderlich als von A, um in der gleichen Wirkungsdauer die gleiche Gewichtszunahme zu erzielen, so muß B n-mal wirksamer sein als A.

Der reziproke Wert des Ausdrucks $\frac{P \cdot T}{D.}$, $\frac{D}{P \cdot T}$ drückt die auf den Tag der Gesamtwirkungsdauer entfallende Menge von Präparat in Milligramm aus, welche eine Gewichtszunahme von 1 Gramm beim Tier bewirkt. Je kleiner diese Menge von Präparat ist, umso wirksamer ist das Präparat. Dies steht mit dem bereits Ausgeführten im Einklang.

Da die Wirksamkeit eines Präparates — in Bezug auf die gleichen Objekte, unter gleichen Bedingungen — eine für das betreffende Präparat charakteristische, konstante Eigenschaft darstellt, so muß auch — sollen die vorangangenen Erwägungen zu Recht bestehen — die Formel $\frac{P \cdot T}{D}$, durch die wir die Wirksamkeit eines Präparates ausdrückten, für ein und dasselbe Präparat einen konstanten Zahlenwert darstellen. Wie weit dies wirklich zutrifft, geht aus der Betrachtung der Tabelle III (und IV, s. „Lebertranfraktionen") hervor.

In der Rubrik 14 der Tabelle III sind die nach der Formel

$$W = \frac{P \cdot T}{D}$$

gefundenen Zahlenwerte aufgeführt, welche die Wirksamkeit des Lebertranes in den jeweiligen Versuchen kennzeichnen. Bei Betrachtung dieser Zahlen fällt einem sofort auf, daß sie — von den beiden ersten abgesehen, die wir im Weiteren gesondert besprechen — sehr nahe beieinander liegen — im Durchschnitt bei 1,3.

Diese Uebereinstimmung der erhaltenen Werte ist umso auffälliger, als die Versuche nach ihrer Dauer, verabreichten Einzeldosen, sowie der Stärke der erzielten Gewichtszunahme (vgl. mittlere Gewichtszunahmen pro Tag, Rubrik 13) beträchtlich auseinandergehen. Die durchschnittlichen Tageszunahmen schwanken zwischen 0,9 g und 2,4 g — und doch wurde in allen diesen

Fällen der gleiche Lebertran verabreicht! — Schon aus dem Letzteren geht hervor, daß es falsch ist, die wachstumsfördernde Wirksamkeit eines Präparates nach der Stärke der ausgelösten Gewichtszunahme beurteilen zu wollen! —

Mit dem, was wir vorher theoretisch ausführten, stimmt jedoch dies praktische Ergebnis völlig überein. Die geringen Schwankungen, die die Zahlen in Rubrik 14 aufweisen, lassen sich auf biologische Fehlerquellen, die bei solchen Versuchen nicht ganz auszuschalten sind, zurückführen.

Wir bezeichnen den durch die Formel $\frac{P \cdot T}{D}$ ausgedrückten Zahlenwert als Wirkungs- oder Wachstumswert des Lebertranes und schließen aus den bisherigen Ergebnissen, daß auch jedes andere Präparat, welches dank seines Gehaltes an Vitamin A wachstumsfördernde Wirksamkeit besitzt, einen solchen, für das betreffende Präparat charakteristischen, Wachstumswert hat.

Die Ergebnisse der Versuche $\varkappa$, J 2 und δ (in Tabelle III im Anschluß an die Lebertranversuche aufgeführt) bestätigen dies. Es wurden zwei Präparate untersucht, die aus Lebertran durch Einwirkung von Wasserstoff (Hydrierung) hergestellt waren, und zwar war der Hydrierte Tran V (wir bezeichnen ihn der Kürze halber als „Hydriert V") stärker hydriert als der Hydrierte Tran VI („Hydriert VI"). Nun ist es bekannt und unsere Erfahrungen haben es bestätigt, daß Hydrierung die Lebertranvitamine schädigt bzw. zerstört, je nachdem in welchem Grad sie durchgeführt wird. Beide Präparate zeigten wachstumsfördernde Wirksamkeit, während Präparate, welche noch stärker hydriert waren als Präparat V, keine Wirksamkeit mehr besaßen. Aus Rubrik 13 (Tab. III) ist zu entnehmen, daß Hydriert V und VI bei den Versuchstieren eine sehr gute Gewichtszunahme auslösten: die mittleren Zunahmen pro Tag betragen 2,8 u. 0,7, bzw. 1,4 — kommen also den mittleren Zunahmen bei Lebertran nicht nur sehr nahe, sondern übertreffen sie sogar in einem Falle (2,8)! (Die angewandten Dosen waren nur zum Teil etwas höher als die von Lebertran). Darnach wäre also Hydriert VI noch wirksamer als Lebertran, und Hydriert V käme dem Lebertran gleich. Das widerspricht aber ganz direkt allen Erfahrungen, die wir mit diesen Präparaten noch machten. (S. Kapitel „Hydrierte Trane".) Erst der Wachstumswert führt zur richtigen Beurteilung dieser Präparate. Er beträgt bei Hydriert VI 0,86 ($=^2/_3$ der Wirksamkeit von Lebertran) und bei Hydriert V 0,24 ($=^1/_5$ der Wirksamkeit von Lebertran), was mit allen übrigen Untersuchungsergebnissen im Einklang steht.

Auch bei anderen Lebertranpräparaten (Extraktionspräparaten) haben wir die gleichen Zusammenhänge feststellen können. (s. S. 24 ff.).

Wir sehen also, daß für die Bewertung eines Präparates (in Bezug auf seine wachstumsfördernde Wirksamkeit) der Wachstumswert maßgebend ist.

Bezüglich der Versuchsbedingungen, wie sie bei uns bestanden, ist zu berücksichtigen, daß die Anfangsgewichte der Tiere recht nahe beieinander lagen, die täglichen Lebertrandosen in den Grenzen von 0,034 bis 0,2 g schwankten und die Dauer der Lebertrangabe zwischen 7 und 85 Tagen lag.

Wie weit der gefundene Zusammenhang zwischen Gesamtdosis, Gesamtzunahme und Gesamtwirkdauer, ausgedrückt durch den Wachstumswert, auch zu Recht besteht bei größeren Abweichungen von diesen Versuchsbedingungen, muß noch geklärt werden. Aber schon das erhaltene Resultat ist wertvoll: zum mindesten unter analogen Versuchsbedingungen darf man auch analoge Resultate erwarten. Und der Wachstumswert gestattet es, die wachstumsfördernde Wirksamkeit eines Lebertranes bezw. eines anderen Präparates in exakterer Weise zu beurteilen als es an Hand der mittleren Gewichtszunahme möglich war.

Wie aus der Tabelle III zu ersehen ist, ist die Dauer der Verabreichung von Lebertran (oder Präparat) o h n e Einfluß auf den Wachstumswert — wenigstens in den Grenzen von 7 bis zu 85 Tagen. Dies ist für praktische Untersuchungen wichtig, denn es ist — zur Feststellung des Wachstumswertes eines Präparates — gleichgültig, ob man die Verabreichung des Präparates auf 7 Tage oder 85 Tage ausdehnt. Es ist also schon nach einem verhältnismäßig kurzdauernden Versuch die Bewertung des Präparates möglich. Unumgänglich nötig ist es aber dabei, die ev. auftretende Nachwirkung des verabreichten Präparates bis zu ihrem Aufhören zu verfolgen. Der Versuch kann erst dann als abgeschlossen gelten, wenn anhaltender Gewichtstillstand bezw. Abfall eingetreten ist.

Untersucht man ein Präparat auf wachstumsfördernde Wirksamkeit, so stellt man zunächst fest, ob das Präparat eine solche Wirksamkeit (dank des Gehaltes an A-Vitamin) überhaupt besitzt — (ev. unter Anwendung steigender Dosen) — wir bezeichnen dies als q u a l i t a t i v e n N a c h w e i s. Hat sich Wirksamkeit beim Präparat gezeigt, so führt man nun den Versuch fort und stellt den Wachstumswert fest — wir bezeichnen das als q u a n t i t a t i v e n (oder relativen) Nachweis.

Es ist natürlich in jedem Falle nötig, Vergleichswerte zu schaffen, die unter den betreffenden Versuchsbedingungenen Geltung haben. In Anbetracht des sehr variierenden Vitamingehaltes des Lebertranes nehmen wir an, daß für jede Lebertransorte andere Werte gefunden werden. Prinzipiell ändert das am Begriff „Wachstumswert" nichts.

Gemäß unseren Versuchsbedingungen können wir sagen:

Ein Präparat ist nur dann in seiner Güte (in Bezug auf wachstumsfördernde Wirksamkeit infolge A-Vitamingehaltes) dem Lebertran gleichzusetzen, wenn sein Wachstumswert dem des Lebertranes (1,3) entspricht, also jedenfalls nicht unter 1 liegt!

In den Versuchen i und r (Tab. III) finden wir als Wachstumswerte Zahlen, welche größer sind als die in den übrigen Versuchen für Lebertran gefundenen Wachstumswerte — 2,58 bzw. 1,89. Es scheint also bei ganz kurzdauernder Verabreichung von Lebertran (einige wenige Gaben!) der Wachstumseffekt, den der Lebertran beim Tier bewirkt, ein noch besserer zu sein als bei längerer Verabreichung. Offenbar wird das dem Tier zugeführte A-Vitamin, welches wahrscheinlich nicht nur das Wachstum fördert, sondern auch noch an anderen Vorgängen im Körper beteiligt ist, in solchem Falle restlos zum Wachstum aufgebraucht — während bei reichlicher, längerdauernder Zufuhr von A-Vitamin der gesamte Bedarf des Tieres daran gedeckt wird. In beiden Versuchen (i und r) erkrankten die Tiere zu gleicher Zeit mit dem einsetzenden Gewichtsanstieg an Xerophthalmie, welche sich während des Anstiegs nur verschlimmerte!

Es sei in diesem Zusammenhang ein Versuch beschrieben, in welchem einerseits die antixerophthalmische und wachstumsfördernde Wirkung des Lebertranes zutagetrat, und andererseits ein Präparat (Hydriert V), welches sich als wachstumsfördernd erwiesen hat (vgl. Tab. III), die erneut ausgebrochene Xerophthalmie nicht heilte.

Ratte IV 5 40 g schwer, erhält das vitaminfreie Grundfutter. Zuerst geringer Gewichtsanstieg, dann anhaltender Gewichtsstillstand (bei ca. 45 g). Ab 73. Versuchstag wird Hefe gegeben, keine Aenderung im Gewichtsverhalten. Gegen Ende der 12. Woche Ausbruch von Xerophthalmie. Stark beeinträchtigtes Allgemeinbefinden: das Tier ist sehr elend, unlustig, frißt schlecht; Fell struppig und verklebt. Das Tier erhält ab 84. Versuchstag Lebertran 0,05 g, vom 89. Vers. Tag 0,034 g p. d. Die Erkrankung der Augen wird sofort zum Stillstand gebracht; schon nach 2

Tagen deutliche Besserung, auch des Allgemeinbefindens, die Freßlust steigt. Am 92. Vers. Tag ist völlige Heilung der Augen eingetreten. Schon wenige Tage nach Beginn der Verabreichung von Lebertran setzt starker Gew. Anstieg ein, der durch Erhöhung der Lebertrandosis auf 0,068g p. d. nicht beeinflußt wird. Am 128. Vers. Tage Abbruch der Lebertrangabe. Der Gewichtsanstieg wird sogleich schwächer, dann Stillstand; nach 2 Wochen Gewichtssturz; nach 3 weiteren Wochen erneuter Ausbruch von Xerophthalmie. Das Tier erhält Hydriert V 0,1 g p. d. 18 Tage hindurch. Ständiges Fortschreiten der Xerophthalmie, jedoch scheint der Prozeß sich zu verzögern. Exitus letalis.

Auch in einem anderen Versuch (k), wo das gleiche Präparat (Hydriert V) einem an Xerophthalmie erkrankten Tiere 18 Tage lang in Gaben von 0,1—0,2g p. d. verabreicht wurde, schritt die Erkrankung weiter fort, allerdings wiederum langsamer als in Fällen, wo die Tiere nichts gegen die Xerophthalmie erhielten. Nun hat sich aber Hydriert V in einer ganzen Reihe von Versuchen in Bezug auf Wachstum als sicher wirksam erwiesen (vgl. Tab. III sowie S. 22 ff) und zwar schon in Dosen von 0,025g p. d. Daß aber selbst Dosen von 0,1—0,2g p. d. Xerophthalmie nicht heilten, kann vielleicht dadurch erklärt werden, daß zur Heilung von Xerophthalmie größere Mengen von A-Vitamin erforderlich sind als zur Behebung der Wachstumshemmung.

Oder aber — diese Erklärung lassen auch die Versuche i und r zu — die wachstumsfördernde und die antixerophthalmische Wirkung werden von je einem besonderen Faktor ausgelöst, und zwar ist der antixerophthalmische Faktor empfindlicher und leichter zerstörbar (durch Hydrierung etc.) als der wachstumsfördernde Faktor, welcher länger erhalten bleibt.

Untersuchungen über Lebertranpräparate.

1. Hydrierte Trane.

(Hydrationspräparate).

Schon in der Besprechung der Versuche mit Lebertran wurden die Hydrierten Trane erwähnt und zwar „Hydriert V“ und „VI“.

Es waren im ganzen 7 Präparate, die je nach dem Grade der Härtung (durch Einwirkung von Wasserstoff — Hydrierung) als Hydriert I, II usw. bis VI und eins davon als Va, bezeichnet wurden: I war am stärksten hydriert, VI am wenigsten. Das Ziel dieser Arbeiten war, ein Präparat zu finden, welches in seiner Wirksamkeit dem Lebertran gleich wäre, aber nicht den unangenehmen Trangeschmack des letzteren hätte. Der Trangeschmack läßt sich nämlich durch die Hydrierung ziemlich vollständig beseitigen: die hydrierten Trane sind wachsartige („gehärtete"!) geschmacklose Stoffe. Die Herstellungsweise war wie folgt.

Hydriert I, II und III: Lebertran wurde mit kolloidalem Palladium als Katalysator unter 1 Atm. Ueberdruck hydriert; der Katalysator wurde durch Reinigung mit Salzsäure wieder ausgeflockt.

Hydriert IV, V und Va wurden, mit Nickel auf Bimstein niedergeschlagen, bei 120° C unter 10 Atm. Druck hydriert. Die Reinigung von IV und V erfolgte mit Tierkohle; bei Va unterblieb sie.

Hydriert VI unterschied sich von den 3 vorhergenannten Präparaten nur durch den Grad der Härtung: es war noch halbflüssig d. h. es stellte eine Suspension dar von kleinsten gehärteten Teilchen im flüssigen Medium. Hydriert I—III waren ganz fest, IV etwas weniger; V hatte salbige Konsistenz. In reinem Zustand waren die Hydrationspräparate alle weiß.

Die festgestellten Jodzahlen betrugen nach Angabe bei

Hydriert	I	25,96 bezw.	26,72;
„	II	14,43 „	14,69;
„	III	39,66 „	39,77;
„	IV	69,20 „	69,23;
„	V	36,29 „	36,22.

Die Verabreichung der (festen) Hydrationspräparate an die Tiere erfolgte in der Weise, daß die abgewogene Menge, unter leichter Erwärmung im Wasserbad von 40—50° C, mit der täglichen Futterration des einzelnen Tieres innig vermengt wurde.

Die Präparate I—III erwiesen sich in den Tierversuchen als ganz wirkungslos, sowohl in Bezug auf Wachstum als auch bei Xerophthalmie, und zwar in Gaben von 0,02 - 0,5 g p. die. Gaben von 0,5 g aufwärts führten zu Verdauungstörungen. Wir sehen davon ab, auf diese Versuche hier näher einzugehen, da sie alle in ganz eindeutiger Weise ein negatives Resultat ergaben. Hingegen geben wir eine Uebersicht über die mit Hydriert IV—VI angestellten Versuche.

Versuch	Gewicht des Tieres in Gramm	Hefe (H) H. Extr. (E)	Dosis pro die (i. g)	Dauer der Verabreichung (Tage)	Erfolg (NB. X - Xerophthalmie)
Hydriert IV.					
r	89	E.1,25%	0,015	45	mäßiger Gew. Anstieg, dann Stillstand.
a	72	do.	0,1	7	zunehmende Verschlechterung der X., langsam. Gew. Abfall.
c	92	do.	0,1	13	X. entsteht und schreitet fort; Gew. Stillstand.
IV3	93	do.	0,1/0,2	35	X. schreitet fort, scheinbar etwas verlangsamt. Gew. Abfll., Tod.
El	68	do.	0,2	10	Fortschreiten der X. Geringer Gew. Abfall. (Durch Lebertran 0,069 g p. d. schnelle Besserung u. Heilung).
Hydriert V.					
φ	129	E.1,25%	0,025	21	Starker Gew. Anstieg (um 32 g).
χ	111	do.	0,05	39	Guter Gew. Anstieg (um 26 g).
ι	117	do.	0,1	30	Mäßiger Gew. Anstieg (um 10 g).
δ	103	do.	0,2	34	Starker Gew. Anstieg. Angedeutete X. schreitet nicht fort.
ξ	94	do.	0,015	15	Gew. Schwankungen, X. beginnt, Tod.
β	126	do.	0.2	9	Gew. Abfall, Tod.
γ	91	do.	0,015	6	X. beginnt, Tod.

Versuch	Gewicht	H./E.	Dosis	Dauer	Erfolg
Hydriert V. (Fortsetzung).					
k	72	E.1,25%	0,1/0,2	18	verzögertes Fortschreiten der X., schwere Blepharitis.
IV 5	86	do.	0,1	18	verzögertes Fortschreiten der X., Tod.
J 4	50	H. 0,2 g p. d.	0,05 0,1 0,2	36	Gew. Stillstand.
Hydriert Va.					
r	78	E.1,25%	0,05 0,1	17	Fortschreiten der X. Gew. Zunahme um 22 g, dann Gew. Stillstand.
J 3	48	H. 0,2 g p. d.	0,05 0,1 0,2	36	Gewichtsstillstand, Tod.
Hydriert VI.					
J 2	45	H. 0,2 g	0,08 0,16 0,24	36	Starke Gewichts-Zunahme (um 65 g).
x	102	E.1,25%	0,16	10	Heilung der X., sehr starke Gew. Zunahme (um 56 g).

Bei Hydriert IV bleibt die Möglichkeit offen, daß dieses Präparat eine geringe wachstumsfördernde Wirkung besitzt (Versuch r). Dosen von 0,1 g—0,2 g erwiesen sich bei Xerophthalmie als völlig wirkungslos; nur in einem Falle schien der Krankheitsprozeß sich etwas zu verzögern (IV 3). Jedenfalls ist die Wirksamkeit dieses Präparates so gering, daß sie praktisch — auch im Tierversuch — keine Rolle spielt.

Hydriert V und Va sind beide gut wachstumsfördernd (die negativen Ergebnisse in Versuch J 4 und J 3 können auf die ungenügende Hefegabe zurückgeführt werden). Hingegen sind sie nicht imstande, eine bereits ausgebrochene Xerophthalmie zu heilen, auch nicht in Gaben bis zu 0,2 g p. d. Jedoch scheint der Krankheitsprozeß sich zu verzögern. Im Fall ♂ sind bei Beginn der

Verabreichung des Präparates V xerophthalmische Symptome angedeutet (Trockenheit der Augenbindehäute, beginnende Conjunctivitis, Lichtscheu) — die Erkrankung bleibt jedoch in diesem Anfangsstadium stehen. Somit ist es wohl anzunehmen, daß Hydriert V (und Va) eine geringe antixerophthalmische Wirksamkeit besitzen. Das Unterbleiben der Reinigung mit Tierkohle bei Va, hat jedoch keine bessere Wirksamkeit von Va gegenüber V zur Folge. Wir fanden für Hydriert V den Wachstumswert 0,24 (s. Tafel III), was einem Fünftel der Wirksamkeit des Lebertranes (in Bezug aufs Wachstum) entspricht.

Hydriert VI bewirkt schon in Gaben von 0,08g an starke Gewichtszunahme und ist antixerophthalmisch wirksam. Mit diesen Ergebnissen steht der gefundene Wirkungsindex 0,86 im Einklang: das Präparat besitzt noch $^2/_3$ der Wirksamkeit des Lebertranes, steht also dem Lebertran ziemlich nahe.

Aus diesen Ergebnissen geht klar hervor, daß Härtung des Lebertranes mit Wasserstoff (Anlagerung), wenigstens in der Weise, wie sie in unserem Falle angewandt wurde, in dem Maße die Vitamine im Lebertran schädigt bzw. zerstört, in welchem sie durchgeführt wird. Die Tatsache, daß Hydriert VI, welcher noch flüssig war und suspendierte feste Teilchen enthielt, und Hydriert V, welcher salbige Konsistenz besaß, also offenbar noch flüssigen Lebertran enthielt, — eine mehr oder minder starke Wirksamkeit zeigten, die ganz festen Hydrationspräparate hingegen ganz wirkungslos waren, zwingt zum Schluß, daß die Ueberführung des Lebertranes in festen Zustand durch Hydrierung, mit Verlust seiner antixerophthalmischen und wachstumsfördernden Wirksamkeit verknüpft ist.

Im übrigen sei auf die Besprechung von Hydriert V im Zusammenhang mit Lebertran verwiesen (auf S. 17 ff. sowie S. 20).

II. Lebertranfraktionen.[1])

(Extraktionspräparate).

Medizinischer Lebertran wurde mit organischen Lösungsmitteln, die weitgehend wasser- und lipoidlöslich sind, ausgeschüttelt. Es wurde Alkohol von bestimmter Konzentration angewendet, damit 10mal in kleineren Portionen ausgeschüttelt, in CO_2 -Atmosphäre.

1) Hergestellt von Gehe u. Co., Dresden.

Nach Funk existiert Literatur, daß die Vitamine mit Alkohol aus Tran nicht restlos ausgeschüttelt werden können.

Die Versuche wurden wiederholt. Es ergibt sich, daß wenn man den Alkohol sehr hoch konzentriert anwendet, viel mehr Öl als Vitamin extrahiert wird, als bei geringerer Konzentration.

Der zurückbleibende ausgeschüttelte Lebertran wurde als Präparat I bezeichnet, das Ausschüttelungsprodukt als Präparat II. Präparat III und IV waren in ähnlicher Weise wie II aus 500 g Lebertran hergestellt. Der Extrakt wurde verseift, um ihn konzentrierter zu erhalten und die Seifen ausgefällt, und die Lösung eingeengt. Präparat V wurde durch Ausschüttelung im Großen gewonnen, sonst wie Präparat II. Präparat VI wurde aus V hergestellt und gereinigt wie Präparat III. Präparat VII wurde in saurem Milieu extrahiert, d. i. in Anwesenheit von CO_2. Präparat VIII wurd aus VII extrahiert, ohne saures Milieu, zum Vergleich (1 : 12 verdünnt).

Nach Poulsson geht die Ausschüttelung weitgehend mit dem Unverseifbaren parallel. Cholesterin wird mit herausgeholt.

Die Präparate wurden in den nachstehend angegebenen Verhältnissen gelöst bezw. emulgiert und so den Versuchsratten verabreicht.

Präparat I — unverdünnt,
„ II — 1: 100 in Olivenöl (bzw. 1 : 50),
„ III — 3 : 50 in Aether bzw. in Olivenöl,
„ IV — 1 : 28,5 „ „ „ „ ,
„ V — 1 : 8 „ „ „ „ ,
„ VI — 2 : 20 Alkohol + 30 Aether bzw. 2 : 50 in Olivenöl,
„ VII — unverdünnt,
„ VIII — „ .

Die Tierversuche ergaben, daß alle diese Präparate wachstumsfördernde Wirkung besaßen. Tabelle IV gibt eine Uebersicht über die mit Präparat I—VI gemachten Versuche, in denen die Nachwirkung des gegebenen Präparates bis zu ihrem Aufhören verfolgt wurde. Die Dosen sind in der Tabelle auf den unverdünnten Zustand der Präparate bezogen. In der letzten Rubrik der Tabelle sind die erhaltenen Wachstumswerte aufgeführt, ihre nahe Uebereinstimmung miteinander bei den einzelnen Präparaten ist offensichtlich. Die gefundenen mittleren Werte sind:

für Präparat I — 0,71
„ II — 65,1
„ III — 12,6

für Präparat IV — 13,6
„ V — 15,7
„ VI — 14,5

Vergleicht man diese Wachstumswerte mit dem des Lebertranes (1,3), so läßt sich daraus (gemäß unseren Ausführungen auf S. 15 ff.) schließen, daß Präparat I durch die Ausschüttelung einen Teil seiner wachstumsfördernden Wirksamkeit eingebüßt hat, während bei Präp. III—VI diese Wirksamkeit auf das Zehn- bis Zwölffache (gegenüber Lebertran) gestiegen ist, bei Präp. II sogar auf das Fünfzigfache! Unsere praktischen Ergebnisse mit diesen Präparaten stimmen damit völlig überein.

Nun ist es eigenartig, daß einige dieser Präparate, neben ihrer hohen wachstumsfördernden Wirksamkeit, keine antixerophthalmische Wirkung zeigten, selbst bei prophylaktischer Verabreichung. Um das zu veranschaulichen, geben wir hier eine kurze Uebersicht über die wichtigsten Versuche (mit Ausnahme der bereits in Tabelle IV aufgeführten Versuche).

Tier	Gewicht g	Dosis p. d. mg	Dauer der Verabreich. (Tage)	Erfolg NB. X. = Xerophthalmie.
Präparat I.				
K 7	100	700 172	76	Schnelle Heilung der X. Gew. Zunahme um 42 g.
Alb. 5	72	700 172	61	X. heilt in wenigen Tagen, Gew.-Zunahme um 61 g.
Präparat II.				
J 2	106	2,2—4,4	53	Schnelles Zurückgehen der X. Zunahme um 23 g (Versuch abgebrochen).
H 1	91	1,1—2,2	25	in 14 Tagen Zunahme um 14 g, dann Abfall, Tremor, Tod.
H 3	122	1,1 –2,2	26	Gew. Stillstand; gegen Ende der Verabreich. Ausbruch v. X., die schnell vorwärtsschreitet.
K 8	115	1,1—4,4	10	Am 3. Tage der Verabreichg. setzen Tremor u. X. ein, Tod.
L 8	76	1,1	8	beginnende X. schreitet fort, Tremor, Gew. Abfall um 18 g, Tod.

Tier	Gewicht	Dosis	Dauer	Erfolg
Präparat II. (Fortsetzung).				
Be 2	64	1,1—6,6	16	Es entsteht X.; Tremor, Tod. Gew. Abfall um 6 g.
Be 5	81	3,9—6,6	14	Tremor, Tod.
Präparat III.				
J 2	107	3,5	8	Geringer Gew. Abfall besteht fort, Fortschreiten der X., erst 2 Tage später Besserung zu bemerken.
K 3	123	3,5	26	Es entsteht X., zugleich Gewichtsanstieg um 26 g.
K 8	76	7,0	23	Starker Gew. Anstieg (um 28 g).
Präparat IV.				
K 6	105	0,9—2,4	21	Geringer Gew. Anstieg, es entsteht X., Tod.
K 7	99	0,9—1,8	9	Gew. Stillstand, Fortschreiten der X.
Präparat V.				
H 3	120	14 -27,8 8,0	44	Heilung der X., Zunahme um 20 g.
Be 3	51	2,8; 1,8	40	Zunahme um 51 g.
			Darauf 3	Tage ohne Präparat —— X!
		14	16	weitgehende Besserung, Versuch wird abgebrochen.
Be 4	146	14	21	X. wird geheilt, zugleich Gew. Sturz um 36 g.
Präparat VI.				
Alb. 3	47	4,0	4	Keine Besserung der X., Tremor, Tod.
Alb. 5	76	4,0	37	es entsteht X., Tremor. (Heilung durch Präp. I).
Be 1	36	1,34—1,78	54	starke Gew. Zunahme, dann Stillstand, Gew. Sturz, Tremor und Tod.
B 6	ähnlich wie Be 1.			

Tier	Gewicht	Dosis	Dauer	Erfolg
Präparat VI. Fortsetzung.				
Be 11	36	4,0; 3,56	78	Starke Gew. Zunahme (vgl. Tab. IV.) dann plötzlich Gew. Abfall, Tremor, Tod.
Be 7	59	6,67—8,89	63	Gew.Zunahme um 68 g.

Präparat VII.

In 10 Versuchen trat regelmäßig starke Gewichtszunahme ein (bei Gaben von 3—4 Tr. p. d.), die durchschnittliche Zunahme der Tiere pro Tag schwankt zwischen 2,7 g und 1 g. Xerophthalmie wurde schnell geheilt.

Präparat VIII.

Es erwies sich in Gaben von 0,1—0,2 g als wachstumsfördernd (durchschnittl. Zunahme pro Tag 1,2—2,0 g) und antixerophthalmisch wirksam.

Die Wachstumswerte lassen sich bei Präparat VII u. VIII nach den gemachten Versuchen nicht feststellen, weil die Versuche zu früh abgebrochen wurden.

Antixerophthalmisch sicher wirksam sind demnach Präparat I, V, VII u. VIII; bei den übrigen Präparaten wechseln positive und negative Ergebnisse miteinander, wobei in einer Reihe von Fällen sogar Xerophthalmie entsteht, während das Präparat verabreicht wird (Präp. II: H 3, K 8, Be 2; Pr. III: K 3; Pr. IV: K 6) — dabei genügten die verabreichten Dosen, in anderen Versuchen starkes (anhaltendes) Wachstum hervorzurufen! Im Versuch K 3 (Pr. III) erfolgt sogar, während Xerophthalmie entsteht, eine stärkere Gewichtszunahme des Tieres. Ob die in diesen Fällen verabreichten Dosen doch nicht hinreichend waren, um den ganzen Bedarf der Tiere an A-Vitamin zu decken und daher den Ausbruch von Xerophthalmie nicht verhüten konnten — oder ob die bereits erwähnte Annahme, daß das „A-Vitamin“ aus zwei chemisch differenzierten Faktoren besteht, von denen der eine (der wachstumsfördernde) mehr und der andere (der antixerophthalmische) weniger in die Lebertranfraktionen überging, berechtigt ist — kann auf Grund der vorliegenden Ergebnisse noch nicht entschieden werden. Sicher ist, daß man durch entsprechende Extraktionsverfahren aus dem Lebertran Produkte herstellen kann, in denen die wachstumsfördernde Wirkung in hoher Potenz zutage tritt.

Der mehrfach erwähnte „Tremor“ bei Ratten trat durchaus nicht nur in der Agone der Tiere auf, wo er ja eine sehr häufige Erscheinung bildet, sondern stand als ein umrissenes Krankheitsbild da: Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Spastisch-paralytische Erscheinungen, große Schwäche in den Beinen, Priapismus gingen Hand-in-Hand, und es gelang häufig, durch Verabreichung von Lebertran oder einem wirksamen Präparat diese Erscheinungen wieder zu beheben. Wodurch sie verursacht waren (Mangel an Vitamin A? D?) ist nicht geklärt; jedenfalls haben sie mit Beriberi, die ähnliche Erscheinungen zeigt, nichts zu tun, da ja die Tiere reichlich B-Vitamin in Form von Hefeextrakt bzw. Hefe erhielten (vgl. S. 10).

Ein Zusammenhang des Versuchsverlaufes mit der Verabreichung des Präparates in Aether ist nicht festzustellen, da in Parallelversuchen, wo die Präparate in Olivenöl gegeben wurden, kein deutlicher Unterschied wahrzunehmen ist; höchstens fraßen die Tiere in letzterem Falle etwas besser, da auch schon wenige Tropfen Aether dem Futter einen unangenehmen Geschmack geben; Stoffwechselstörungen konnten durch die geringen Mengen (3—5 Tropfen, in einzelnen Fällen 10 Tr. Aether) kaum hervorgerufen werden, zumal Aether schnell verdunstet.

III. Handelspräparate.

Zum Teil wurde darüber schon von Gehlen berichtet[1]). Wir gehen hier nicht auf die vielen Präparate ein, die wir untersuchten und z. T. wenigstens als ganz wirkungslos — in Bezug auf wachstumsfördernde und antixerophthalmische Wirksamkeit — befanden, sondern besprechen nur drei, welche eine gute Wirksamkeit zeigten.

Maltosellol[2]) — ein Lebertran-Malzpräparat, erwies sich schon in von Gaben 0,015 g als stark wachstumsfördernd. Nach unseren Feststellungen sind das Malz und der Malzextrakt selbst auch vitaminhaltig (B-Vitamin! — Taubenversuche), und da das Maltosellol neben Malzextrakt Lebertran enthält, dem Geschmackskorrigentien zugesetzt sind, so ist gegen seine wachstumsfördernde und antixerophthalmische Wirksamkeit nichts einzuwenden.

Colivo-Cakes[3]). $^1/_2$ Cake pro die führte zu schneller Heilung bestehender Xerophthalmie und zu einer Gewichtszunahme

1) Deutsche Med. Wochenschrift Jahrgang 1927, Heft 8, 27, 37.
2) Ein von der Firma Gehe & Co., Dresden hergestelltes Präparat.
3) Hergestellt und im Handel vertrieben von der Firma Schweissing & Co. in Hamburg.

um 100 %. Gaben von $^1/_4$ Cake bewirkten bei Ratten ebenfalls starke Gewichtszunahmen.

Interessant ist die Tatsache, daß die Wirkung des Lebertranes (welcher einen wichtigen Bestandteil der Cakes bildete, obwohl von seinem Geschmack nichts zu merken war) den Backprozeß überdauern kann. Die genaue Herstellungsweise der Colivo-Cakes — Dauer der Erhitzung und Temperaturhöhe — ist uns allerdings nicht weiter bekannt.

Promonta-Nervennahrung[1]), zwar kein Lebertranpräparat, aber es verdient doch, hier erwähnt zu werden. Ratten, welche Promonta erhielten, zeigten gute Gewichtszunahme, ihr Appetit nahm sichtlich zu. Bei Tauben konnte durch Gaben von 2,0 g Beriberi geheilt werden; bei prophylaktischer Verabreichung von 0,5—2,0 g p. d. wurde der Ausbruch von Beriberi verhütet.

Zusammenfassung.

Als wichtigstes Ergebnis vorliegender Untersuchungen über Lebertran und Lebertranpräparate erscheint uns die Feststellung, daß für die wachstumsfördernde Wirksamkeit eines Präparates (dank Gehaltes an A-Vitamin) nicht die Stärke des Gewichtsanstieges, den das Präparat bei der Ratte bewirkt, allein maßgebend ist. Ein Präparat kann (verabreicht in gleichen Dosen und unter gleichen Versuchsbedingungen) bei verschiedenen Exemplaren der Versuchstiere einen ganz verschiedenen Gewichtsanstieg hervorrufen. Davon abgesehen können die Präparate Substanzen enthalten, welche die Speichel-, Magen- und Darmsekretion anregen und die Freßlust der Tiere steigern und dadurch eine wachstumsfördernde Wirksamkeit im Sinne eines Vitamingehaltes, durch Gewichtszunahme der Tiere, vortäuschen.

Ein sicheres Urteil über die wachstumsfördernde Wirksamkeit eines Präparates erlaubt erst die Betrachtung des Zusammenhanges zwischen der Gesamtgabe, der gesamten Gewichtszunahme des Tieres und der gesamten Wirkungsdauer des Präparates. Wir haben gezeigt, wie wichtig es ist, auch die Nachwirkung des verabreichten Präparates am Tier zu verfolgen. Gerade die das Weglassen des Präparates überdauernde Gewichtszunahme des Tieres ist ein sprechender Beweis, daß es sich hierbei um Vitaminwirkung handelt und die (vorübergehende) Gewichtszu-

1) Hergestellt von der Chemischen Fabrik Promonta G. m. b. H., Hamburg.

nahme nicht bloß die Wirkung ist von appetitanregenden oder schlechthin nährenden Stoffen im Präparat.

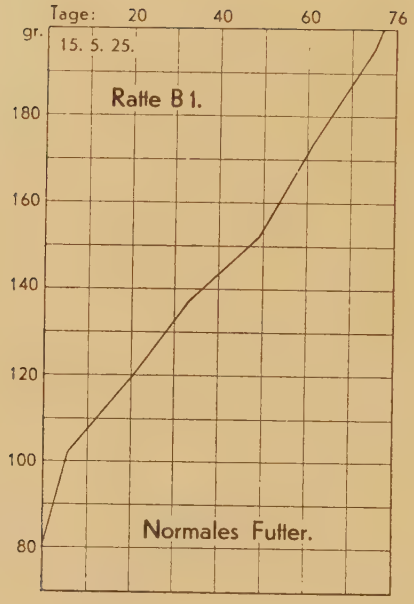
Nachdem wir den erwähnten Zusammenhang zwischen Gesamtgabe, Gesamtzunahme und Gesamtdauer theoretisch begründet haben, haben wir ihn in der Form des Wachstumswertes für Lebertran und eine Reihe Lebertranpräparate zahlenmäßig festgestellt, und aus der Einheitlichkeit unserer Versuchsergebnisse gefolgert, daß jedes Präparat, welches dank seines Gehaltes an Vitamin A wachstumsfördernde Wirksamkeit besitzt, einen solchen charakteristischen Wachstumswert hat.

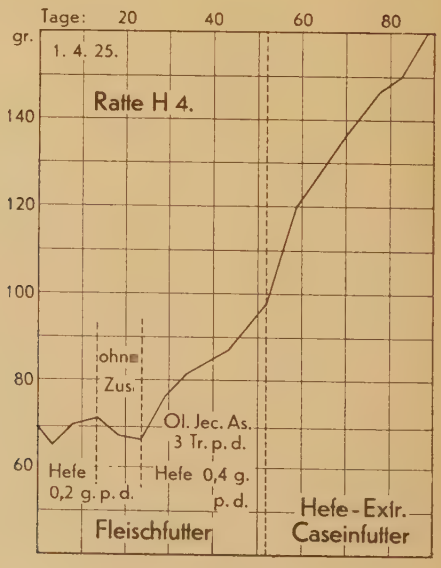
Wir haben gezeigt, daß einem höheren Wachstumswert auch eine höhere Wirksamkeit des Präparates entspricht und umgekehrt, und haben diese Tatsache an einer ganzen Reihe von untersuchten Präparaten erhärtet, sowohl an solchen, welche eine geringere Wirksamheit als Lebertran besaßen, als auch solchen, welche die wachstumsfördernde Wirkung des Lebertranes in hoher Potenz zeigten.

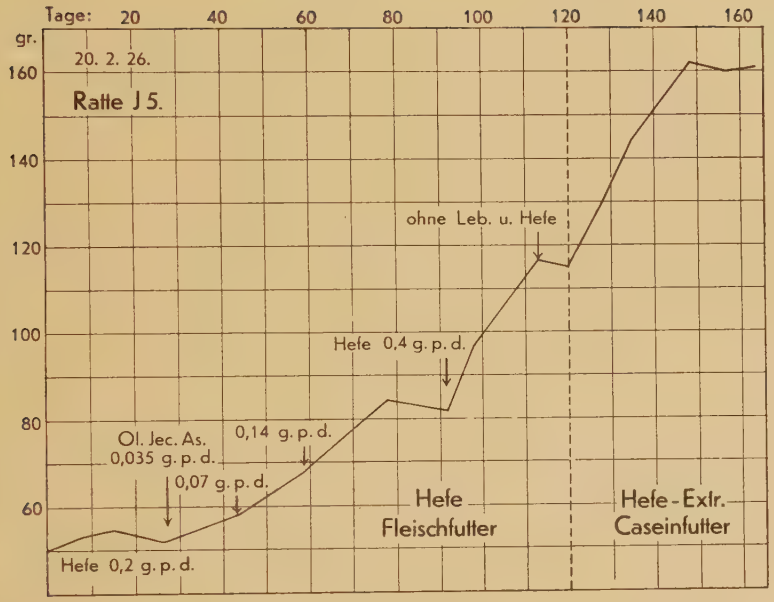
Der gefundene Wachstumswert für Lebertran beträgt 1,3, also mehr als 1. Somit läßt sich sagen, daß ein Präparat nur dann dem Lebertran als gleichwertig zu betrachten ist, wenn sein Wachstumswert ebenfalls über 1 liegt, wenigstens 1 nicht unterschreitet. Aus dieser zahlenmäßigen Bewertung des Lebertranes heraus ergeben sich neue Möglichkeiten, den Lebertran auszuwerten (zu titrieren) und ein Standardpräparat zu schaffen.

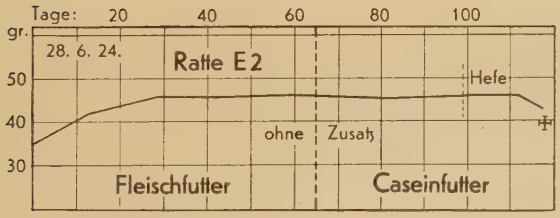
Gerade im Hinblick auf diese Ergebnisse erschien es zweckmäßig, auf die angewandte Methodik näher einzugehen, damit die hier besprochenen Ergebnisse nachgeprüft und die Versuche gegebenenfalls von anderen Untersuchern wiederholt werden können.

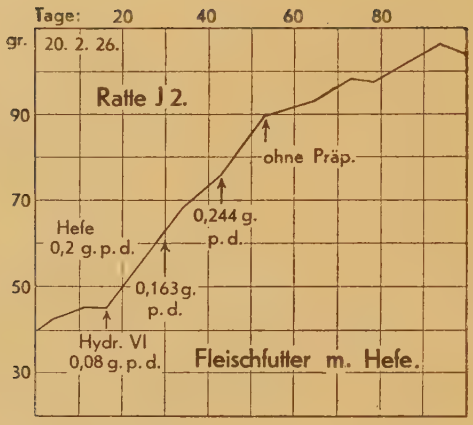
Daß Hydrierung die Vitamine des Lebertranes schädigt und zerstört, ist eine bereits bekannte Tatsache, jedenfalls wurde sie durch unsere Untersuchungen noch weiter erhärtet. — Auch die Konzentration und Isolierung der Lebertranvitamine in alkoholischen und anderen Extrakten wurde schon von C. Funk und anderen Autoren versucht.

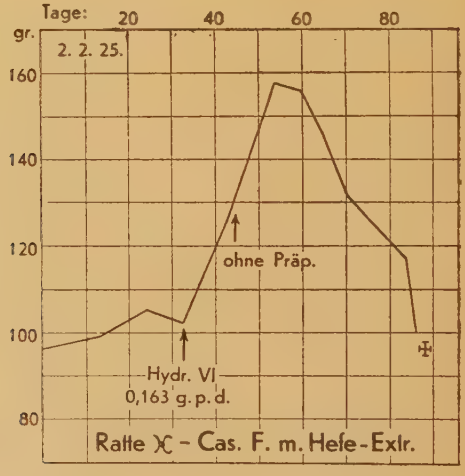

Tage: 20 40 60 76
gr.
15. 5. 25.
Ratte B 1.
180
160
140
120
100
80
Normales Futter.

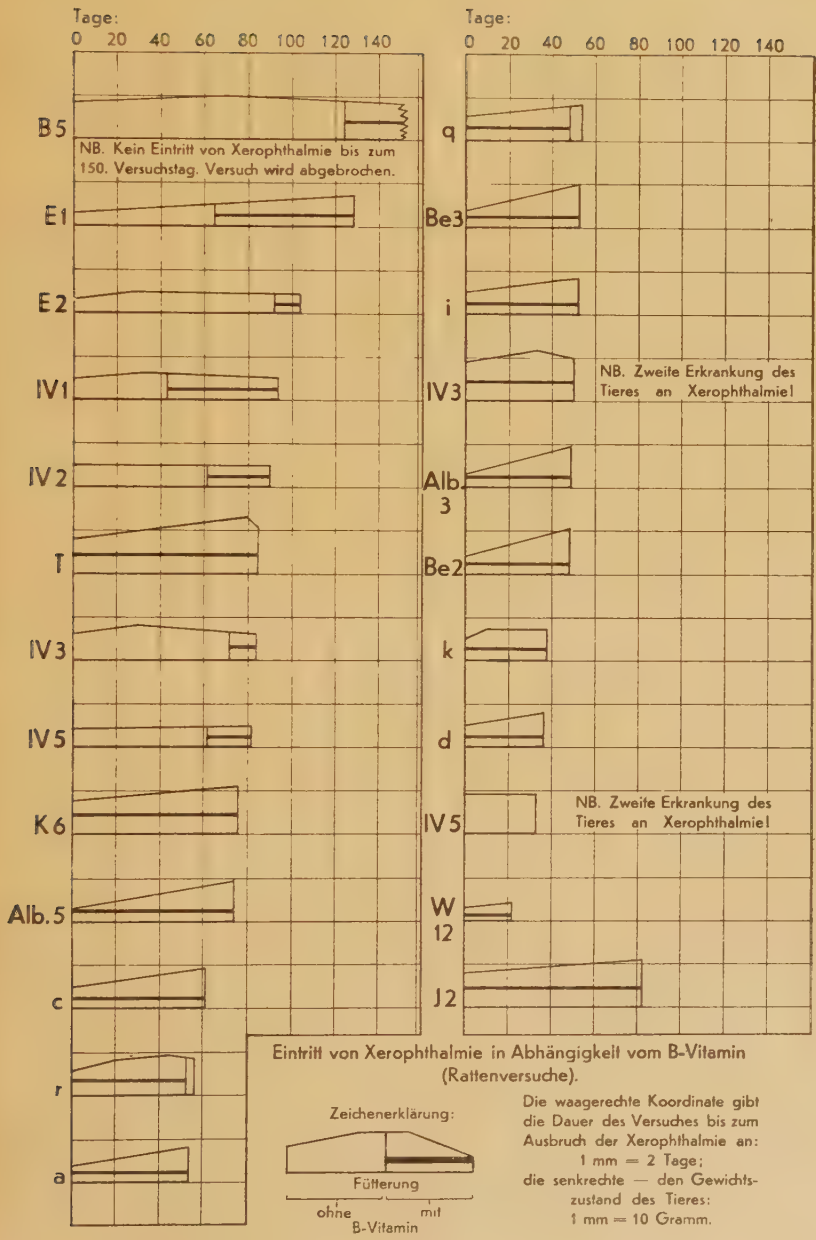

Tage: 20 40 60 80
gr.
1. 4. 25.
Ratte H 4.
140
120
100
80
60
ohne Zus.
Ol. Jec. As. 3 Tr. p. d.
Hefe 0,2 g. p. d.
Hefe 0,4 g. p. d.
Fleischfutter
Hefe-Extr. Caseinfutter


Tage: 20 40 60 80 100 120 140 160
gr.
160
140
120
100
80
60
20. 2. 26.
Ratte J 5.
ohne Leb. u. Hefe
Hefe 0,4 g. p. d.
Ol. Jec. As.
0,035 g. p. d.
0,14 g. p. d.
0,07 g. p. d.
Hefe
Fleischfutter
Hefe-Extr.
Caseinfutter
Hefe 0,2 g. p. d.


Tage: 20 40 60 80 100
gr.
50
40
30
28. 6. 24.
Ratte E 2
Hefe
ohne
Zusatz
Fleischfutter
Caseinfutter


Tage: 20 40 60 80
gr.
20. 2. 26.
Ratte J 2.
90
70
50
30
ohne Präp.
0,244 g. p. d.
Hefe 0,2 g. p. d.
0,163 g. p. d.
Hydr. VI 0,08 g. p. d.
Fleischfutter m. Hefe.


Tage: 20 40 60 80
gr.
2. 2. 25.
160
140
120
100
80
ohne Präp.
Hydr. VI 0,163 g. p. d.
Ratte X – Cas. F. m. Hefe-Exlr.



Eintritt von Xerophthalmie in Abhängigkeit vom B-Vitamin (Rattenversuche).

Zeichenerklärung:

Die waagerechte Koordinate gibt die Dauer des Versuches bis zum Ausbruch der Xerophthalmie an: 1 mm = 2 Tage; die senkrechte — den Gewichtszustand des Tieres: 1 mm = 10 Gramm.

Tafel II: Versuche mit Lebertran.

Tier Versuch lfd.No.	NN.	Gewicht der Tiere im Beginn g	Hefe (H) Hefe-extrakt (E)	Lebertr. Dosis pro die in mg	Dauer der Verabreichg. in Tagen	Gew. Zunahm. pro die g	Dauer der Nachwirkung in Tagen	Mittlere Zunahme in der Nachw. in g
1.	*v*	102	E. 1,25%	17—69	54	0,67	—	—
2.	F1	46	H. 0,2 g	69—103	12	—	—	—
3.	II 5	94	H. 0,2 g	20—50	30	—	—	—
4.	II 3	86	H. 0,2 g	20—50	30	0,2	—	—
5.	I 5	89	H. 0,2 g	20—50	30	0,2	—	—
6.	*β*	49	E. 1,25%	34—201	69	1,0	4	0,3
7.	J 5	50	H. 0,2 g H. 0,4 g	34—138	85	0,6 1,15	35 (E. 0,6 %)	0,9
8.	H 1	52	—	100	13	—	20 (E. 0,6 %)	2,2
9.	H 3	64	—	100	29	0,4	27 (E. 0,6 %)	2,5
10.	H 4	66	H. 0,4 g E. 0,6 %	100	28	1,1	55	1,5
11.	IV5	40	H. 0,2 g	34—69	42	1,1	7	1,3
12.	IV1	50	E. 1,25%	172	HX. i. 8 T. 29, HX.	1,27	(ausgeschaltet)	
13.	E 1	65	H. 0,2 g	69—103	55, HX.	0,7	(ausgeschaltet)	
14.	IV3	55	H. 0,2 g	167	14	1,9	34	0,7
15.	i	85	E. 1,25%	192	1	—	14	2,0[1]
16.	r	85	E, 1,25%	34	3	—2!	10	2,0[1]
17.	m	66	E. 1,25%	172; 103	7[2]	1,7	15	2,8
18.	I 6	103	—	2,0	18	—0,8!	18	1,9

NB. Das Minuszeichen vor den Zahlen in der Rubrik „Gewichtszunahme pro die" bedeutet Gewichtsabfall.
HX = Heilung von Xerophthalmie.

1) Keine Verhütung der zugleich mit dem Gewichtsanstieg einsetzenden Xerophthalmie.

2) Spastisch-paralytische Symptome, welche das Tier vor der Verabreichung von Lebertran zeigte, gehen unter der Lebertrangabe schnell zurück.

I. Lebertran. **Tafel III: Wachstumsversuche mit Lebertran und Lebertranpräparaten.**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Bezeichnung des Tieres	Anfangs-Gewicht des Tieres in Gramm	Verabreichung von Lebertran					Nachwirkungs-			Gesamt-			Wachstums-Wert
		Dauer in Tagen	Dosis pro die mg	Ges. Menge in gr	Gewichtszun. insges.	Gewichtszun. p. die g	Dauer	Zunahme	Durchschnitts-zunahme	Dauer	Zunahme	Durchschnitts-zunahme	
i	85	1	172	0,172	—	—	14	30	2,0	15	30	2,0	2,58
r	85	3	34	0,103	—7	—2	10	22	2,0	13	15	1,1	1,89
m	66	7	172, 103	0,8	12	1,7	15	42	2,8	22	54	2,4	1,48
H 1	52	13	103	1,34	—1	—	20	44	2,2	33	43	1,4	1,06[1])
IV 3	55	14	167	2,34	26,5	1,9	34	25,5	0,7	48	52	1,0	1,06[2])
H 3	64	29	103	3,0	11	0,4	27	69	2,5	56	80	1,4	1,49
IV 5	40	42	34—69	2,17	48	1,1	7	9,5	1,3	49	57,5	1,2	1,30
β	49	69	34—201	4,6	73	1,0	4	1,2	0,3	75	74	1,0	1,21
J 5	50	85	34—138	9,0	64	0,8	35	46	1,3	120	110	0,9	1,47
Mittelwerte:												1,3	(1,295) 1,3
II. Hydriert VI.													
$\varkappa$	102	10	163	1,63	33	3,3	10	23	2,3	20	56	2,8	0,69
J 2	45	38	80—240	6,0	44	1,0	57	21	0,4	95	65	0,7	1,03
Mittelwerte:												1,7	0,86
III. Hydriert V.													
δ	103	34	200	6,8	48	1,4	—	—	—	34	48	1,4	0,24

NB. Das Minuszeichen vor den Zahlen in Rubrik 6 und 7 bedeutet Gewichtsabfall.

1) Während der Verabreichung von Lebertran erhält das Tier weder Hefe noch Hefeextrakt (niedriger Wert!).

2) Das Tier erhält während des ganzen Versuches nur 0,2 g Hefe pro die (niedriger Wert!).

Tafel IV: Lebertranfraktionen.

Tier	Gew. in g	Verabreichung d. Prp. Dauer (Tage)	Dosis p. die i. mg	Insgesamt g	Nachw. Dauer Tage	Ges. Dauer in Tagen	Ges. Gew.-Zun. i. g	Wachstums-Wert	Mittel
Präparat I.									
L 3	70	22	113	2,48	12	34	55	0,75	0,71
L 4	62	22	227	5,0	33	55	65	0,71	
Alb. 6	41	42	171	7,2	7	49	99	0,67	
Präparat II.									
Ca. 4	53	56	1,1	0,062	15	71	63	72,1	65,1
Ca. 6	47	56	1,1	0,062	1	57	65	59,8	
Alb. 1	42	42	1,1	0,0467	—	42	61	53,4	
Präparat III.									
Ca. 3	55	56	6,7	0,372	15	71	60	11,4	12,6
Ca. 11	51	56	6,7	0,372	7	63	74	12,5	
Alb. 2	44	42	3,8	0,160	—	42	53	13,9	
Präparat IV.									
Ca. 9	52	56	3,7	0,215	1	57	48	12,7	13,6
Ca. 10	56	56	3,7	0,215	1	57	49	13,0	
Alb. 3	47	42	2,4	0,1008	0	42	36,5	15,2	
Präparat V.									
Be. 4	52	57	12,1	0,693	63	120	102	17,7	15,7
Be. 10	51	57	7,3	0,416	14	71	81	13,8	
Präparat VI.									
Be. 7	59	58	6,53	0,3778	—	58	68	10,4	14,5
Be. 11	36	78	4,0	0,317	—	78	76	18,7	

Literaturverzeichnis.

1. Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände, herausgegeben von W. Stepp und P. György. Berl., Verl. v. J. Springer, 1927.

2. Die Vitamine. Ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie. Von Casimir Funk. III. Aufl. Berl., Verl. v. J. Springer, 1924.

3. Deutsche Medizinische Wochenschrift Jahrg. 1927, Heft Nr. 8, 27, 37. „Zur biologischen Auswertung von Vitaminpräparaten" von W. Gehlen.

4. Deutsche Medizinische Wochenschrift Jahrg. 1930, Heft Nr. 37. „Biologische Auswertung einiger Lebertranpräparate" von Manger.

5. Fortschritte der Therapie, 1930, Heft Nr. 1 „Über die Bedeutung des Lebertrans für das Kindesalter" von Beumer.

Lebenslauf.

Am 19. Juni 1903 wurde ich als Sohn des ev.-luth. Pastors, Christoph Wilhelm Beermann, in Strelna bei St. Petersburg geboren. 1910–1912 besuchte ich eine örtliche Vorbereitungsschule, 1913—1916 das Gymnasium des Großfürsten Dimitry Romanov zu Strelna. 1916 zogen meine Eltern ins Baltikum, und ich besuchte im Verlauf zweier Jahre das Humanistische Alexander-Gymnasium zu Dorpat, sodann während der Okkupation des Baltenlandes durch die Deutschen Truppen im Jahre 1918, das Gustav-Adolf-Gymnasium in Reval und schließlich das Deutsche Realgymnasium von Pantenius in Dorpat, wo ich die Reifeprüfung im Juni 1921 cum laude bestand.

4 Semester (1921—1923) studierte ich Medizin an der Universität in Dorpat und bestand hier im Frühjahr 1923 die ärztliche Vorprüfung und bezog darauf zum Sommer-Semester 1923 die Medizinische Fakultät der Universität Leipzig. Im Oktober 1923 wurde ich als Studierender der Medizin an der Universität Erlangen immatrikuliert und studierte hier — mit Ausnahme von S.-Sem. 1924 — bis S.-Sem. 1926 einschließlich. Von Juni 1925 —Juni 1926 arbeitete ich neben meinem Studium im Pharmakologischen Institut der Universität in Erlangen, von Herrn Prof. Schübel mit praktischen Untersuchungen über Vitaminprobleme betraut.

1927—1929 verbrachte ich in Australien. Im Dienst der Vertretung des Siemens-Konzernes in Süd-Australien stehend, betätigte ich mich in meiner freien Zeit im Institut für Pharmakologie und menschliche Physiologie der Universität Adelaide, bei Herrn Prof. Dr. Hicks. Im Mai 1929 kehrte ich nach Deutschland zurück und war ein halbes Jahr lang bei Siemens in Berlin angestellt. Im Oktober 1929 suchte ich um Zulassung zur ärztlichen Prüfung in Erlangen nach, und legte sie in den ersten Monaten dieses Jahres ab, wobei ich sie mit Note II bestand.